

[First Hit](#) [Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)



Generate Collection

L7: Entry 26 of 27

File: DWPI

DERWENT-ACC-NO: 1971-68119S

DERWENT-WEEK: 197143

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Carduus marianus seed extraction and sily-marine isolation

PATENT-ASSIGNEE: KLOSA J (KLO I)

PRIORITY-DATA: 1970DE-2017789 (April 9, 1970)

PATENT-FAMILY:

	PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/>	DE 2017789 A	21-Oct 1971	G	000	

INT-CL (IPC): A61K 21/14; C07D 15/18

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 2017789A
BASIC-ABSTRACT:

Carduus marianus seeds are extracted with liquid polyethyleneglycols admixed with alcohols or ketones (ratio 0.5:10) at room temp. for isolating silymarin used against liver-diseases.

This extractant shortens the process from 1 month to several days.

When using acetone-mixtures the oils and fats are simultaneously isolated.

In an example, 8 g. pure silymarin (0.8%), m.pt. 166-168 degrees, is isolated from 1 kg ground seeds stirred 2-3 hrs. with 1 litre acetone and 100 ml polyethyleneglycol-200 and left for 2 days.

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 2017789A
EQUIVALENT-ABSTRACTS:

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A07F; B04-B01B; B04-B01C; B11-B; B12-G02;

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

A 61 k, 21/14

C 07 d, 15/18

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

30 h, 2/03

12 q, 25

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2017 789

Aktenzeichen: P 20 17 789.3

Anmeldetag: 9. April 1970

Offenlegungstag: 21. Oktober 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

64

Bezeichnung:

Carduus-marianus-Extrakte, deren Herstellung und deren technische und therapeutische Verwendung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 1000 Berlin

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt:

Erfinder ist der Anmelder

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DF 2017789

**Carduus - marianus - Extrakte, deren Herstellung
und deren technische und therapeutische Verwendung.**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Extrakten von *Carduus marianus* mit Hilfe von Polyäthylenglykolen als Extraktionsmittel, die Verwendung solcher Extrakte als Arzneimittel und der Gewinnung des Hauptwirkstoffes, des Silymarin, aus diesen Extrakten.

Es ist bekannt, daß *Carduus marianus* eine leberwirksame Heilpflanze ist, daß der Hauptwirkstoff Silymarin ist, und daß die Gewinnung leberwirksamer Extrakte sowie des reinen Wirkstoffes sehr schwierig ist, weil die Samen viel Öle und Fette enthalten, und zwar je nach der Herkunft, 30 bis 50 %. Der Wirkstoff selbst kommt in jedem Samen von 0,3 bis zu 1 % vor. Es sind bereits Verfahren zur Herstellung von Extrakten, wie des Silymarins, beschrieben worden. So ist vorgeschlagen worden, die gemahlenden Samen von *Carduus marianus* in Extraktionsapparaten zuerst $\frac{1}{2}$ Tage mit Petroläther zu entfetten und daraufhin 14 Tage ununterbrochen mit Aceton zu extrahieren, danach die Extrakte nach Abdestillation des Acetons erneut mit Petroläther zu entfetten, so daß erst nach umfangreichen Umkristallisationen Silymarin erhalten wird.

Die Dauer der Herstellung von Silymarin, sowie wirksamer, haltbarer und fester Extrakte ist also nach zahlreichen Manipulationen fast einen Monat lang. Dazu ist ein hoher Einsatz von Lösungsmitteln, die leicht feuergefährlich sind, wie Petroläther, notwendig.

Demgegenüber wurde die überraschende Beobachtung gemacht, daß trotz des hohen Fett- und Ölgehaltes die Samen von *Carduus marianus* rasch und vollkommen extrahiert und ~~und~~ Silymarin auch ausgezeichnet isoliert werden können, wenn die Extraktion unter Mithilfe von Polyäthylenglykol erfolgt. Polyäthylenglykole, insbesondere die flüssigen von \bar{M} 200 bis 600, werden mit organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, z.B. Mehtanol, Äthanol, Isopropanol und n-Butanol, Ketonen, wie Aceton, verdünnt und zur Extraktion verwendet.

Die Verdünnung des Polyäthylenglykols zu Alkoholen oder Ketonen kann 0,5 : 10 oder bis zu gleichen Teilen sein, zweckmäßig ist ein Verhältnis von 1 : 10.

Die Extraktion wird bei gewöhnlicher Temperatur, zweckmäßig unter Rühren, durchgeführt und kann 1 bis 3 Tage dauern.

Nach drei Tagen sind die gemahlene Samen erschöpfend extrahiert. Es wird abgesaugt, wobei noch der besondere Vorteil darin liegt, daß die Absaugung und Trennung von dem Samenmehle schnell erfolgt.

~~Wird~~ ~~Extrakt~~ ein Aceton-Polyäthylenglykol-Gemisch zur Extraktion verwendet, so erhält man nach der Rückgewinnung des Acetons durch Abdestillation neben dem Polyäthylenglykol die Hauptmenge des Öles der Samen in zwei getrennten Schichten, wobei das Öl als oben schwimmende Schicht leicht abgehebert oder auf eine andere Weise abgelassen werden kann. Durch Verdünnen der Polyäthylenglykolschicht mit der 5 bis 10fachen Menge Wasser fällt ein harziger Extrakt aus der nach Milch aussehenden Emulsion aus, die bemerkenswert lange stabil ist. Man trennt sofort den festen harzigen Ausfall von der milchigen Emulsion durch Dekantation ab, wäscht den Niederschlag mehrmals mit Wasser, um die restliche Menge Öl abzuschwemmen, und erhält nach mehrstündigem Stehen eine ~~hm~~ bröcklige, fast

kristalline Masse, die sich leicht pulvern läßt, und welche bereits

durch Aufnehmen mit Methanol und Verdünnen mit Wasser Silymarin ergibt.

Die Samen können aber auch vor der Extraktion entfettet werden. Es hat sich hierbei vorteilhaft gezeigt, daß die Entfettung mit Methylenchlorid bei gewöhnlicher Temperatur durch einen Mazerationsvorgang durchzuführen ist, indem die gemahlene Samen mit Methylenchlorid angeteigt und unter gelegentlichem Rühren 1 bis 2 Tage sich selbst überlassen werden können. Diese Entfettung geht rascher und vorteilhafter vor sich als mit Petroläther.

Die auf diesem Wege erhaltenen Extrakte enthalten ca. 40 bis 60 % Silymarin. Diese können anstandslos direkt therapeutisch verwendet werden; sie sind auch untoxisch. Aus dieser Extraktion läßt sich mühelos mittels Alkohols und Essigsäureäthylesters Silymarin kristallin erhalten.

Der weitere Vorzug des vorliegenden Verfahrens ist, daß als Nebenprodukte Emulsionen erhalten werden, die sich für kosmetische Zwecke, wie Gesichtswässer, Haarwässer oder Badewässer, nach Parfümierung eignen.

Es soll an einigen Beispielen die vorteilhafte Ausführung der Erfindung gezeigt werden, ohne diese etwa durch Variationsmöglichkeiten der Methode einzuschränken

Beispiel 1 :

1 kg Samen von *Carduus marianus* werden fein gemahlen.

Der gemahlene Samen wird mit 1 Liter Aceton und 100 ml Polyäthylenglykol zunächst 2 bis 3 Stunden gerührt, sodann überläßt man das Ganze unter gelegentlichem Rühren sich selbst. Nach zwei Tagen wird abgesäugt, Der Samenrückstand wird noch dreimal mit je 150 ml Aceton nachgewaschen. Filtrate und Waschaceton werden vereinigt und Aceton auf dem Wasserbade restlos abdestilliert. Es werden 1,3 Liter Aceton zurückerhalten, die zur neuen Extraktion verwendet werden.

Als Rückstand erhält man zwei Flüssigkeiten :

1. eine oben schwimmende, fast farblose Ölschicht : 285 ml.
2. eine intensiv hellgelb gefärbte Polyäthylenglykol - 100 - Schicht : ca 100 ml.

Die Schichten werden im Scheidetrichter getrennt. Die Polyäthylenglykolschicht wird mit 1,5 Liter Wasser verdünnt, gut durchgerührt, wobei sich eine hellbraune, harzige Masse abscheidet, die in einer intensiv milchigen Emulsion schwimmt. Die Emulsion wird abgelassen (dekantiert), der hellbraune, harzige Ausfall wird 2 - 3 mal mit ca 100 bis 200 ml Wasser gewaschen, sodann einige Stunden sich selbst überlassen, wobei er fest wird, Es wird auf Ton getrocknet, wobei dieser eine pulvrige Beschaffenheit annimmt.

Ansbeute : 18 g.

Falls sich der Niederschlag wegen weiteren zu hohen Ölgehaltes nicht verfestigt, wird dieser mit Methylenchlorid verrieben,

so daß er rasch eine pulvrige Beschaffenheit annimmt.

Der Schmelzpunkt ist nicht scharf - Fp. 80 / 120°C.

Die so erhaltenen 18 g Rohextrakt werden in \approx 60 bis 80 ml Methanol heiß gelöst (evtl. mit Tierkohle entfärben, falls die Lösung zu rotbraun aussieht, was jedoch nicht erforderlich ist).

Es wird heiß filtriert und das Filtrat mit 10 ml Wasser versetzt, so daß noch keine Trübung bleibt. Nach mehrstündigem Stehen,

zweckmäßig im Eisschrank, fällt Silymarin fast schneeweiß aus.

Fp.: 166 - 168°C gesintert, ab 180°C Zersetzung.

Ausbeute 8 g. Das sind 0,8 %.

Durch nochmaliges Umkristallisieren ~~aus~~ aus Essigsäureäthylester oder Methanol und Fällen mit Äther, Petroläther oder Chloroform wird es analysenrein erhalten.

Beispiel 2 :

1 kg gemahlene Samen von Carduus marianus wird mit \approx ca 1,2 kg Methylenchlorid unter stundenweisem Rühren 1 bis 2 Tage sich selbst überlassen. Es wird abgesaugt und Methylenchlorid durch Abdestillation zurückgewonnen. Der Rückstand ist das ausgezogene Öl.

Ausbeute 350 ml.

Das so entfettete Samenmehl wird mit 1 l Methanol und 120 ml Polyäthylenglykol 200 3 Tage unter gelegentlichem Rühren mazeriert.

Es wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und Methanol durch Destillation rückgewonnen. Rückstand ist Polyäthylenglykol, welcher unter Rühren in 1,5 l Wasser gegossen wird.

BEST AVAILABLE COPY

Es scheidet sich sofort eine zuerst harzig aussehende gelbbraune Masse aus, die alsbald körnig wird. Man läßt einige Stunden stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser.

Ausbeute : 24 g Rohextrakt, welcher ca 40 % Silymarin enthält.

Beispiel 3 :

1 kg gemahlene Samen werden gemäß Beispiel 2 mit Methylchlorid entfettet. Das entfettete Samenmehl wird mit 2 Liter Aceton und 100 ml Polyäthylenglykol 400 10 Stunden gerührt. Alsdann wird das Mehl abgesaugt. Das gelbe Filtrat wird durch Abdestillation von Aceton restlosbefreit. Es werden ca 1,8 Liter Aceton zurückgewonnen. Der Rückstand wird vom Öl abgetrennt und die Polyäthylenglykolschicht unter Rühren in 1 Liter Wasser gegossen, wobei sich aus einer weißen Emulsion ein Niederschlag sofort abscheidet. Derselbe wird durch Dekantation abgetrennt, mit Wasser gewaschen und einige Stunden stehen gelassen, wobei er erstarrt. Es wird abgesaugt und getrocknet. Der so erhaltene Extrakt kann für therapeutische Zwecke Verwendung finden.

Ausbeute : 18 g. Silymarin-Gehalt 60 %.

Eine Reinigung kann durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Fällen mit Wasser erfolgen. Es wird ein hellgelbes Pulver erhalten.

Silymaringehalt : ca 70 %.

BEST AVAILABLE COPY

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Extraktion von *Cardus marianus* mit Polyäthylenglykol.
 - a) Behandlung von *Cardus-marianus* - Samen mit Gemischen von Polyäthylenglykol mit Alkoholen, wie Mehtanol, Äthanol, Isopropylalkohol, n-Propanol, n-Butanol oder Ketonen, wie Aceton, Methyl-Äthyl-keton oder Diäthylketon.
 - b) nach Anspruch 1 und 1 a, dadurch gekennzeichnet, daß Mischungen von Polyäthylenglykolen und Alkoholen oder Ketonen im Verhältnis von 0,5 : 10 als Mittel verwendet werden;
 - c) dadurch gekennzeichnet, daß flüssige Polyäthylenglykole verwendet werden, wie Polyäthylenglykol 200, 400 oder 600;
 - d) dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion unter schonenden Bedingungen bei gewöhnlicher Temperatur erfolgt.
2. *Cardus marianus* - Extrakte, erhalten nach Anspruch 1 ;
3. Therapeutische Verwendung von *Cardus marianus*-Extrakten gemäß Anspruch 1 und 2.
4. Verwendung von *Cardus marianus* - Extrakten gemäß Anspruch 1 zur Gewinnung und Isolierung von Silymarin.
5. Dadurch gekennzeichnet, daß durch Verwendung von Polyäthylenglykol-Aceton-Gemischen neben *Cardus marianus* - Extrakte gleichzeitig die Öle und Fette isoliert werden.

BEST AVAILABLE COPY